

·综述·

异染性脑白质营养不良研究概况

黄靖¹, 陈卫银², 王悦¹

(1.成都中医药大学, 四川 成都 610072;

2.成都中医药大学附属医院, 四川 成都 610072)

摘要:异染性白质营养不良(MLD)是一种常染色体隐性遗传的代谢性疾病,其特征是芳基硫酸酶 A(ARSA)基因或 prosaposin 基因(PSAP)缺陷或变异,导致溶酶体内芳基硫酸酶 A 生成不足,使神经和内脏组织中硫酸酯积累,从而产生中枢和外周神经系统脱髓鞘改变。MLD 临床表现为运动障碍、周围神经病、精神行为异常等,目前该病暂无特效治疗方法,以对症治疗为主,造血干细胞移植、基因疗法及酶替代疗法均处于临床研究阶段。本文主要从 MLD 病理、致病基因、发病机制、临床表现、诊断及治疗等方面对该病进行综述,旨在提高临床对改变的认识,从而改善其治疗效果。

关键词:异染性白质营养不良;芳基硫酸酶 A;基因

中图分类号:R742.89

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2020.18.006

文章编号:1006-1959(2020)18-0018-04

General Situation of Studies on Metachromatic Leukodystrophy

HUANG Jing¹, CHEN Wei-yin², WANG Yue¹

(1.Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China;

2.the Affiliated Hospital of Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 610072, Sichuan, China)

Abstract:Metachromatic leukodystrophy (MLD) is an autosomal recessive inherited metabolic disease characterized by defects or mutations in the arylsulfatase A (ARSA) gene or prosaposin gene (PSAP), leading to aryl groups in the lysosome. Insufficient production of sulfatase A causes the accumulation of sulfate in nerve and visceral tissues, resulting in demyelination changes in the central and peripheral nervous systems. The clinical manifestations of MLD include dyskinesia, peripheral neuropathy, abnormal mental behavior, etc. At present, there is no specific treatment for this disease. Symptomatic treatment is the main treatment. Hematopoietic stem cell transplantation, gene therapy and enzyme replacement therapy are all in the clinical research stage. This article mainly reviews the MLD pathology, pathogenic genes, pathogenesis, clinical manifestations, diagnosis and treatment of the disease, and aims to improve the clinical understanding of the changes and improve its treatment effect.

Key words:Metachromatic leukodystrophy; Arylsulfatase A; Gene

异染性白质营养不良(matachromaticleukodystrophy, MLD)是一种常染色体隐性遗传疾病,国外报道其发病率为 1/100000~1/40000^[1],其特征是芳基硫酸酶 A(arylsulfatase A, ARSA)基因或 prosaposin 基因(PSAP)缺陷或变异,导致溶酶体内芳基硫酸酶 A 生成不足,使神经和内脏组织中硫酸酯积累,从而产生中枢和外周神经系统脱髓鞘改变^[2]。MLD 临床表现为运动障碍、周围神经病、精神行为异常等,有三种主要的临床类型:晚婴型(发病年龄 1~2 岁)、少年型(发病年龄 4~12 岁)和成人型(青春期以后)^[3]。因该病临床表现不具有特异性,诊断依赖生化检测、MRI 表现及基因分析,目前暂无特效治疗方法,造血干细胞移植、酶替代疗法及基因治疗等均在研究中。近年来,MLD 的病例报告不断增加,对于该病的研究越来越多,本文将从病理、致病基因、发病机制、临床表现、诊断及治疗几个方面对该病近年的研究进行综述。

1 病理、致病基因及发病机制

1.1 病理 在 MLD 病例中,肉眼下大脑外观可有轻度萎缩,脑白质呈灰暗色,与灰质分界清楚,病程晚期,萎缩程度加重^[4]。光镜下脑白质和周围神经有脱

髓鞘现象,并见大量吞噬细胞;冷冻切片用碱性染料甲苯胺蓝染色时,可见不显紫蓝色而呈棕红色的异染物质,此物质为脑髓脂。Bergner C 等^[5]在人类尸检中通过标记小胶质细胞,发现 MLD 中存在广泛的弥漫性小胶质细胞病变、髓鞘密度降低及吞噬细胞衰减现象,而且小胶质细胞免疫表型的变化先于明显的髓鞘损伤,这种小胶质细胞表达模式的变化可以更精确地评估病变的演变。值得注意的是该研究在实验前的区域发现了髓鞘吞噬的证据,但是该区域髓鞘密度并没有改变。Mcfadden K 等^[6]认为硫酸酯积聚在各种器官,最明显的是胆囊,大体和光镜分析显示胆囊粘膜弥漫性绒毛增生,上皮内和内膜内巨噬细胞积聚异染物质。电子显微镜分析表明,这种物质包含许多由同心层状致密材料构成的膜结合包裹体。此外,Thibert KA 等^[7]通过分析 MLD 患者的脑脊液证实 MLD 患者脑脊液中的 MCP-1、IL-1Ra、IL-8、MIP-1b 和 VEGF 等细胞因子水平显著升高,表明细胞因子在 MLD 的病理生理过程中起到重要作用。

1.2 致病基因 迄今为止,已报道超过 250 个 ARSA 致病突变体和 12 个 PSAP 致病突变体^[8]。ARSA 基因位于染色体 22q13.33 上,是一个约 3 kb 的小基因,该基因被转录成三种 mRNA,一种主要的为 2.1 kb,两种次要的为 3.7 kb 和 4.8 kb。据报道,导致

作者简介:黄靖(1994.11-),女,重庆人,硕士,主要从事中西医结合临床研究

ARSA 酶活性部分或全部中断并导致 MLD 的三个最常见的变异是剪接位点突变 c.465+1G>a(传统上称为 459+1G>a),错译变异体 c.1283C>T(传统上称为 1277C>T)和 c.542T>G(传统上称为 536T>G)^[9],c.459+1G>a 和 c.1277C>T 突变在欧洲人群中十分常见,而在中国人群中并没有表现出这些位点的高频突变^[10]。PSAP 基因位于 10q22.1 号染色体上,由 15 个外显子组成,其中只有 14 个被认为是编码的。它被切割成四种小的糖蛋白 saposin (SapA、B、C 和 D),saposin B 的缺陷导致 MLD。PSAP-MLD 等位基因分为 c.645C>A、c.722G>c 和 c.577-1G>T 三种,约占 PSAP-MLD 等位基因总数的 67%。其余 30%的 PSAP-MLD 等位基因是罕见的 (c.643A>c,c.650C>T,c.77778ins24)或隐秘的 (c.1A>G,c.577-2A>G,c.828 829delGA,c.909+1G>A)^[9]。

1.3 发病机制 在人体内,硫酸酯在特定的鞘脂激活蛋白 SaposinB(Sap-B)存在下由溶酶体酶芳基硫酸酯酶 A 分解,ARSA 由 ARSA 基因编码,Sap-B 蛋白是 prosaposin 基因(PSAP)编码,因此 ARSA 基因或 PSAP 基因缺陷,可引起 ARSA 生成不足或 Sap-B 异常,使溶酶体内硫酸酯无法被降解为脑苷脂和硫酸,过多的硫酸酯沉积在中枢神经系统(CNS)的白质、周围神经系统(PNS)及其他内脏组织如肝、肾、胰、脾、肾上腺和胆囊,引起脑白质、周围神经脱髓鞘等病变。在神经组织中,髓鞘中富含含有长链脂肪酸($\geq C24$)的硫酸酯,这是一种鞘脂,在髓鞘细胞的发育和功能以及髓鞘结构的组织和维持中起关键作用。而短链脂肪酸硫酸酯(C16-C18)存在于灰质和未成熟少突胶质细胞、星形胶质细胞和神经元中^[11]。硫酸酯累积影响早期少突胶质细胞的发育,髓鞘以外的硫酸酯负荷可能促成 MLD 的病理改变。硫酸酯参与少突胶质细胞存活和增殖,负性调节少突胶质细胞终末分化,延缓髓鞘形成。因此硫酸酯沉积主要影响少突胶质细胞和许旺细胞,导致中枢和外周神经系统(CNS,PNS)进行性脱髓鞘和功能障碍,改变了神经元的形态和组织,导致轴突变性^[12,13],导致 MLD 患者的运动功能障碍。但这些都动物试验中得出的结论,无法确定在人类发病中也适用。

2 临床表现

MLD 通常按发病年龄分以下三种类型:①晚婴型:该型快速进展的周围神经病变通常先于中枢神经系统症状,其特征是笨拙、肌肉无力、感觉缺陷和无反射。神经传导研究显示运动和感觉传导严重减慢^[14]。但随着疾病的进展,周围神经病变的症状逐渐被痉挛性四肢轻瘫和其他中枢神经系统表现的发展所掩盖^[15]。该型最常见(80%),患者一般 4 个月~4 年

内死亡^[9]。②青少年型:通常以认知或行为障碍开始,与晚婴型相比,外周神经病变的症状不明显,且病情进展相对较慢,更常合并锥体征和共济失调。③成人型:精神和行为异常是典型的症状,在后期会出现周围神经病变^[16]。MLD 的临床表现在发病年龄、进展速度和周围神经病变方面是异质性的,有时甚至在家族内^[17]。Elgün S 等^[18]的研究表明,患有 MLD 的兄弟姐妹表现出相似的第一症状类型,MRI 模式和疾病进展动态。然而,在发病年龄方面,一些同胞对表现出相当大的变异性。由于同一基因型的兄弟姐妹的基因型-表型相关性与无血缘关系的儿童无明显差异,这表明额外的生化和表观遗传因素可能影响临床表型。这些数据对于家庭咨询很重要,但对于治疗试验的评估也很重要。

3 诊断

一般婴幼儿出现进行性运动障碍、视力减退和精神异常,应考虑本病可能。及时行生化及影像学检查,必要时行病理或基因检查以明确诊断。

3.1 生化检查 尿液中 ARSA 缺乏、活性消失,硫酸酯阳性支持诊断;血白细胞及皮肤成纤维细胞中 ARSA 活性降低可确诊。然而,由于人群中存在假缺失等位基因,在这种情况下,ARSA 活性较低,但不会导致症状。可行尿液中硫酸酯的检测进行区分^[19]。另外少数 MLD 患者 ARSA 活性正常。所以除测定 ARSA 的活性外,结合 ARSA 及 PSAP 基因突变分析是十分必要的。

3.2 影像学检查 影像学上,MRI 对脑白质营养不良的诊断有较高的灵敏度和特异度。髓鞘形成障碍时,自由水增多,其在 MRI 上 T₁ 和 T₂ 弛豫时间延长。在 MRI 上由于 T₂WI 较 T₁WI 更能敏感地显示水含量的变化,因此表现为脑白质内 T₂WI 上的高信号改变;增强扫描可使部分病灶强化^[20]。MLD 的主要表现是双侧对称的 T₂ 高信号,从胼胝体开始,随后累及脑室周围、中央和皮质下白质。MLD 的典型特征是异常白质内具有正常(低)信号强度带的辐射条纹图案^[21],即所谓的“tigroid 图案”。van Rappard DF 等^[22]的研究表明,在弥散成像中,AD 的升高和降低可能反映了巨噬细胞中髓鞘和轴突丢失与细胞内硫酸酯积累之间的平衡。而未治疗和治疗患者之间的弥散量差异表明造血干细胞移植对 MLD 有积极影响,因此,MR 弥散测量在未来可能有助于确定合适的干预窗口。

3.3 基因分析 基因分析对于 MLD 的诊断具有重大意义,通过 ARSA 基因及 PSAP 基因分析可以确诊携带者并且为有先证者的家庭提供产前诊断。

4 治疗

目前,对于所有的 MLD 患者都没有有效的治疗

方法。造血干细胞移植(HSCT)、基因治疗和酶替代治疗(ERT)在小鼠模型中得到了广泛的应用。

4.1 造血干细胞移植 骨髓单核细胞能穿过血脑屏障,分化为小胶质细胞,向少突胶质细胞和神经元传递酶,纠正酶缺乏。这个手术是目前唯一已经证明能够阻止这种疾病的治疗方法,对于青少年或成人型 MLD 前期和早期症状患者,HSCT 可以延缓疾病进展,提高生存率,甚至可以改善或稳定脑部 MRI 进展。但 HSCT 存在一些局限性:①对于晚期患者及病程晚期患者而言,疗效欠佳^[23];②移植相关死亡率(TRM)是一个严重的问题,在青少年 MLD 患者中可能高达 37%^[24];③HSCT 似乎无法改善周围神经系统的受累,治疗后周围神经传导速度检查未见改变,甚至进一步恶化^[24]。间充质干细胞(MSC)是一种非造血多能干细胞样细胞,能够分化为间充质细胞和非间充质细胞,其被发现能够分化为神经元和星形胶质细胞。Koc ON 等^[25]对 6 例已经行骨髓移植的 MLD 患者输注异体 MSC 治疗,并对其进行神经电生理检测,发现所有患者在 MSC 输注后的第 1 年内出现了明显的神经传导速度(NCV)的改变。除了 NCV 的变化外,远端运动和 F 波潜伏期、运动和感觉振幅的变化与 NCV 的观察结果平行(数据未显示)。在没有接受骨髓移植或骨髓间充质干细胞输注的 MLD 患者中,NCV 没有自发改善的报道。

4.2 酶替代疗法 酶替代疗法的基本原理是细胞吸收细胞外溶酶体酶,并将其运输到溶酶体内从而产生生物活性。在一些临床前研究中,酶替代疗法的概念已在改善神经系统功能方面被证明是有效的。传统上,ERT 是通过静脉注射一种酶来完成的。由于溶酶体酶不能穿过血脑屏障,ERT 治疗 MLD 的临床疗效非常有限。为了改善疗效,一种方法是选择将酶直接注射到脑脊液中,这种方法的临床试验还在进行中,但是反复的治疗将给患者的整个生命周期带来治疗和经济负担。Hironaka K 等^[26]在 MLD 小鼠试验中,使用从侧脑室(ICV)注射编码人 ASA(hASA)的腺相关病毒血清 1 型(AAV1)的方法,发现经治疗小鼠的 hASA 在心室细胞(包括室管膜细胞和脉络丛)中广泛表达,但经治疗的 MLD 小鼠脑组织中的硫酸酯水平与未经治疗的 MLD 小鼠相比仅略有降低。上述结果表明这种方法有可能用于治疗 MLD,但需要控制免疫应答对脑脊液(CSF)中 hASA 的长期表达的影响。

4.3 基因治疗 基因治疗的目标是通过基因修饰自体造血干细胞(HSC)来表达 ARSA 基因。细胞也可以被修饰以过度表达 ARSA,从而产生超生理量的酶。需要注意的是,当载体在全基因组范围内整合时,它们有可能被整合在原癌基因附近,从而触发其

表达,导致肿瘤形成;而且 ARSA 酶的过度表达可能会对其他硫酸酯酶和密切调控的硫酸酯酶水平产生影响^[27]。Sessa M 等^[28]的研究纳入 9 例 MLD 患者,在症状出现之前或早期接受慢病毒载体介导的造血干细胞基因治疗(HSC-GT)治疗,随访 3 年左右,患者全部存活,并高度植入了转基因细胞。治疗使 8 例患者的中枢神经系统脱髓鞘得到保护,至少 3 例患者的外周神经系统异常得到改善,并且两个部位都有再髓鞘化的迹象。这些研究结果表明,从神经组织中去除硫酸酯可以使局部少突胶质细胞和许旺细胞前体重重新分化。且治疗后随访期间未报告与药物有关的严重不良事件,没有发现造血系统恶性肿瘤。证明 HSC-GT 治疗是安全的。但该研究样本量偏小,观察时间不够长,需要更多的大样本量研究及更长的随访期来评估。

4.4 其他治疗 主要包括对症治疗、中医药等方面的治疗。对于疼痛性痉挛,需要鞘内注射肉毒杆菌毒素或巴氯芬对症治疗。因本病发病率低,中医方面关于此病的文献很少,中医对于此病应结合临床表现辨证论治。李晓凤等^[29]结合患者临床表现辨证,以温阳扶气法,选附子、肉桂、砂仁、益智仁、仙茅草、淫羊藿等治疗 1 例 MLD 患者,经复诊随访效果较好;方长水等^[30]结合患者症状选用参苓白术散合补中益气汤治疗 1 例 MLD 患者,以延缓疾病进展。此外,必要的遗传咨询和心理支持对整个家庭都很重要。

5 总结

MLD 是由溶酶体芳基硫酸酶 A 缺乏引起的一种严重的基因缺陷疾病,导致中枢和外周神经系统脱髓鞘改变。根据发病年龄的不同,可分为晚婴型、青少年型和成人型三种类型。MLD 的诊断是通过白细胞 ARSA 酶活性及尿液中硫酸酯的检测、影像学表现及基因突变分析进行的。目前尚无有效的治疗方法。造血干细胞移植被证实存在疗效,但仍然存在局限性。基因疗法和酶替代疗法等正在临床试验中得到验证。关于基因疗法的部分临床试验的初步结果是有希望的,然而,还需要进一步评估这种方法的安全性和长期效果。如果酶替代疗法能够克服其主要局限性并跨越血脑屏障,这种疗法不仅对 MLD 有希望,而且对其他几种溶酶体疾病也有希望。这些方法的结合有望使 MLD 患者得到满意的治疗。中医方面可以尝试辨证使用中药,结合针灸、推拿等传统疗法辅助治疗,改善患者生活方式,延缓病情进展。

参考文献:

- [1]Biffi A,Lucchini G,Rovelli A,et al.Metachromaticleukodystrophy:an overview of current and prospectivetreatments [J].Bone Marrow Transplantation,2008(42):S2-S6.
- [2]Shanice B,Stefan N,Boelens JJ,et al.Peripheral neuropathy in

metachromatic leukodystrophy:current status and future perspective[J].Orphanet Journal of Rare Diseases,2019,14(3):805-816.

[3]吴江,贾建平.神经病学[M].北京:人民卫生出版社,2015:287-288.

[4]Jan MT,Marloes GD,Petra JW,et al.Volumetric MRI data correlate to disease severity in metachromatic leukodystrophy[J].Annals of Clinical and Translational Neurology,2015,2(9):932-940.

[5]Bergne C,Franziska VM,Winkler A,et al.Microglia damage precedes major myelin breakdown in X-linked adrenoleukodystrophy and metachromatic leukodystrophy [J].Glia,2019 (67):1196-1209.

[6]McFadden K,Ranganathan S.Pathology of the Gallbladder in a Child with Metachromatic Leukodystrophy[J].Pediatric and Developmental Pathology,2015,18(3):228-230.

[7]Thibert KA,Raymond GV,Tolar J,et al.Cerebral Spinal Fluid levels of Cytokines are elevated in Patients with Metachromatic Leukodystrophy[J].Scientific Reports,2016(15):1038-1043.

[8]Kolnikova1 M,Jungova P,Skopkova M,et al.Late Infantile Metachromatic Leukodystrophy Due to Novel Pathogenic Variants in the PSAP Gene [J].Journal of Molecular Neuroscience,2019(67):559-563.

[9]Cesani M,Lorioli L,Grossi S,et al.Mutation Update of ARSA and PSAP Genes Causing Metachromatic Leukodystrophy [J].Human Mutation,2016,37(1):16-27.

[10]Chen L,Huifang Y,Binbin C,et al.Identification of Novel ARSA Mutations in Chinese Patients with Metachromatic Leukodystrophy [J].International Journal of Genomics,2018(10):1155-1164.

[11]Hirahara Y,Wakabayashi T,Mori T,et al.Sulfatide species with various fatty acid chains in oligodendrocytes at different developmental stages determined by imaging mass spectrometry[J].Neurochem,2017(140):435-450.

[12]Pituch KC,Moyano AL,Lopez-Rosas A,et al.Dysfunction of platelet-derived growth factor receptor (PDGFR α)represses the production of oligodendrocytes from arylsulfatase A deficient multipotential neural precursor cells [J].Biol Chem,2015 (290):7040-7053.

[13]Fratl G,Luciani M,Meneghini V,et al.Human iPSC-based models highlight defective glial and neuronal differentiation from neural progenitor cells in metachromatic leukodystrophy[J].Cell Death and Disease,2018(9):698.

[14]Raina A,Nair SS,Nagesh C,et al.Electroneurography and advanced neuroimaging profile in pediatric-onset metachromatic leukodystrophy[J].Pediatr Neurosci,2019,14(2):70-75.

[15]Krivit W,Lipton ME,Lockman LA,et al.Prevention of deterioration in metachromatic leukodystrophy by bone marrow transplantation[J].American Journal of the Medical sciences,1987,294(2):80-85.

[16]Virgens MYF,Siebert M,Bock H,et al.Genotypic characteri-

zation of Brazilian patients with infantile and juvenile forms of metachromatic leukodystrophy[J].Gene,2015,568(1):69-75.

[17]Cesani M,Lorioli L,Grossi S,et al.Mutation update of ARSA and PSAP genes causing metachromatic Leukodystrophy[J].Hum Mutat,2016,37(1):16-27.

[18]Elgün S,Waibel J,Kehrer C,et al.Phenotypic variation between siblings with Metachromatic Leukodystrophy [J].Orphanet Journal of Rare Diseases,2019(14):136-145.

[19]Saville JT,Smith N JC,Fletche JM,et al.Quantification of plasma sulfatides by mass spectrometry:utility for metachromatic leukodystrophy[J].Analytica Chimica Acta,2017(955):79-85.

[20]潘志立.脑白质营养不良的影像学研究进展[J].中国医学影像技术,2009,25(12):2312-2314.

[21]van Rappard DF,Boelens JJ,Wolf NI.Metachromatic leukodystrophy:Diseasespectrum and approaches for treatment[J].Best Practice&Research Clinical Endocrinology&Metabolism,2015(29):261-273.

[22]vanRappard DF,Konigs M,Steenweg ME,et al.Diffusion tensor imaging in metachromatic leukodystrophy[J].Journal of Neurology,2018(265):659-668.

[23]vanRappard DF,Boelens JJ,Martje E,et al.Efficacy of hematopoietic cell transplantation in metachromatic leukodystrophy:the Dutch experience[J].BLOOD,2016,127(24):3098-3101.

[24]Long-term outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for metachromatic leukodystrophy:the largest single-institution cohort report [J].Orphanet Journal of Rare Diseases,2015,10(1):94.

[25]Koc ON,Day J,Nieder M,et al.HM Lazarus&W Krivit.Allogeneic mesenchymal stem cell infusion for treatment of metachromatic leukodystrophy (MLD)and Hurler syndrome (MPS-IH)[J].Bone Marrow Transplantation,2002(30):215-222.

[26]Hironaka K,Yamazaki Y,Hirai Y,et al.Enzyme replacement in the CSF to treat metachromatic leukodystrophy in mouse model using single intracerebroventricular injection of self-complementary AAV1 vector [J].Scientific Reports,2015,23(7):1160-1168.

[27]Biffi A,Aubourg P,Cartier N,et al.Gene therapy for leukodystrophies[J].Hum Mol Genet,2011,20(R1):R42-53.

[28]Sessa M,Lorioli L,Fumagalli F,et al.Lentiviral haemopoietic stem-cell gene therapy in early-onset metachromatic leukodystrophy:an ad-hoc analysis of a non-randomised,open-label,phase 1/2 trial[J].The Lancet,2016(388):476-487.

[29]李晓凤,张连城,潘婕.温扶阳气治疗异染性脑白质脱髓鞘疾病 1 例[J].山东中医杂志,2016,35(10):915.

[30]方长水,盛长健,李静.中西医结合治疗异染性脑白质营养不良 1 例[J].河南中医,2016(7):926-927.

收稿日期:2020-06-16;修回日期:2020-06-28

编辑/王朵梅